



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی اثر اسید الازیک بر سمیت عصبی ناشی از کادمیوم در سلول‌های  
PC12

توسط:

محسن عربی علی آباد

استاد راهنما:

دکتر آزاده امین زاده



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm. D Thesis**

**Title:**

**Study of the effect of ellagic acid on cadmium-induced neurotoxicity in  
PC12 cells**

**By:**

**Mohsen Arabi Aliabad**

**Supervisor:**

**Dr. Azadeh Aminzadeh**

**Autumn 2020**

**Thesis No: 1216**

## اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب محسن عربی متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.



امضا دانشجو

تاریخ

۹۹/۷/۱۴

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشگاه

## خلاصه

**مقدمه:** کادمیوم یک فلز سنگین است که دارای سمیت قابل توجهی است. کادمیوم به طور گسترده در صنعت مورد استفاده قرار می گیرد و تأثیر مخربی در اکثر سیستم های بدن دارد. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز سمیت عصبی ناشی از کادمیوم دارد. الازیک اسید یک ترکیب فنولیک است که خاصیت ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی دارد. در این مطالعه، تأثیر الازیک اسید بر آسیب اکسیداتیو ناشی از مسمومیت کادمیوم در سلول های PC12 بررسی شده است.

**روش ها:** سلول های PC12 با غلظت های مختلفی از الازیک اسید پیش درمان شدند و سپس تحت درمان قرار گرفتند، به مدت ۲۴ ساعت در معرض کادمیوم قرار گرفتند. بقای سلولی با استفاده از روش MTT اندازه گیری شد. پراکسیداسیون لیپیدها نیز مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج نشان داد که الازیک اسید می تواند بقای سلول های PC12 را که در معرض کادمیوم قرار دارند، به طور معنی داری افزایش دهد. الازیک اسید به طور مؤثری پراکسیداسیون لیپیدها را در مقایسه با گروه کادمیوم کاهش می دهد.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که الازیک اسید اثر محافظتی در برابر سمیت عصبی ناشی از کادمیوم در سلول های PC12 دارد.

**کلمات کلیدی:** الازیک اسید، کادمیوم، سلول های PC12، سمیت عصبی.

## Abstract

**Introduction:** Cadmium is a heavy metal with a significant toxicity. Cadmium is widely used in industry and has a destructive effect on most body systems. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of neurotoxicity caused by cadmium. Ellagic acid is a phenolic compound that has anti-inflammatory, and antioxidant properties. In this study, we examined the effect of ellagic acid on oxidative damage caused by cadmium poisoning in PC12 cells.

**Methods:** PC12 cells were pre-treated with various concentrations of ellagic acid and then exposed to cadmium for 24 h. Cellular survival was measured by MTT assay. Lipid peroxidation was also investigated.

**Results:** The results showed that ellagic acid can significantly increase the survival of PC12 cells that have been exposed to cadmium. Ellagic acid effectively reduced lipid peroxidation compared to cadmium group.

**Conclusion:** Our study concluded that ellagic acid has a protective effect against cadmium-induced neurotoxicity in PC12 cells.

**Keywords:** Ellagic Acid, Cadmium, PC12 Cells, Neurotoxicity.

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
I..... خلاصه	
IV ..... Abstract	
V..... فهرست مطالب	
VII ..... فهرست جدول ها	
VIII ..... فهرست شکل ها	
IX ..... فهرست نمودارها	
۹ ..... فهرست کوتاه‌نوشته‌ها	

## فصل اول: مقدمه

Error! Bookmark not defined. .... ۱-۱- پیشگفتار	
Error! Bookmark not defined. .... ۲-۱- اهداف تحقیق	
Error! Bookmark not defined. .... ۳-۱- کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۱-۳-۱- منابع و کاربردهای کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۲-۳-۱- جذب کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۳-۳-۱- مکانیسم کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۴-۳-۱- مسمومیت با کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۵-۳-۱- مسمومیت حاد کادمیوم	
Error! Bookmark not defined. .... ۴-۱- اثرات کادمیوم روی بدن	
Error! Bookmark not defined. .... ۱-۴-۱- اثرات کادمیوم بر استخوان	

Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۲- بیماری Itai-Itai
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۳- اثرات کادمیوم بر دستگاه تنفسی
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۴- اثرات کادمیوم بر خون و دستگاه ایمنی
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۵- اثرات کادمیوم بر هورمون‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۶- اثرات کادمیوم بر جنین
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۷- اثرات کادمیوم بر دستگاه عصبی
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۸- سرطان‌های کادمیوم
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۴-۹- اثرات کادمیوم بر کلیه‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۵-۵- کادمیوم و استرس اکسیداتیو
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۶-۶- درمان مسمومیت با کادمیوم
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۷-۷- الازیک اسید
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۸-۸- مکانیسم و عملکرد الازیک اسید
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۹-۹- کشت سلول
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۱۰-۱- سلول‌های PC12

### فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

Error! Bookmark not defined. ....	۲-۱- مواد مورد استفاده
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۳- تهیه مواد و محلول‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۳-۱- تهیه محلول MTT

Error! Bookmark not defined. ....	۲-۳-۲- تهیه محیط کشت سلولی
Error! Bookmark not defined. ....	۳-۳-۲- تهیه اتانول ۷۰ درصد
Error! Bookmark not defined. ....	۴-۳-۲- تهیه بافر فسفات سالین ۰/۱ مولار
Error! Bookmark not defined. ....	۵-۳-۲- از انجماد خارج کردن سلول‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۶-۳-۲- واکشت (پاساژ) سلول‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۷-۳-۲- کشت سلول‌ها در پلیت ۹۶ خانه
Error! Bookmark not defined. ....	۴-۲- بررسی میزان سمیت سلولی به روش MTT assay
Error! Bookmark not defined. ....	۵-۲- آزمایش سنجش پراکسیداسیون چربی‌ها (TBARS)
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۵-۲- محلول‌های مورد نیاز
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۵-۲- روش کار برای رسم منحنی استاندارد
Error! Bookmark not defined. ....	۳-۵-۲- روش کار تهیه نمونه‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۶-۲- روش تجزیه و تحلیل آماری

### فصل سوم: نتایج

Error! Bookmark not defined. ....	۱-۳- بررسی حیات سلولی در حضور کادمیوم
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۳- بررسی حیات سلولی در حضور کادمیوم و الازیک اسید
Error! Bookmark not defined. ....	۳-۳- اندازه‌گیری پراکسیداسیون چربی‌ها
Error! Bookmark not defined. ....	۱-۳-۳- منحنی کالبراسیون استاندارد MDA
Error! Bookmark not defined. ....	۲-۳-۳- تأثیر الازیک اسید بر افزایش سطح MDA ناشی از کادمیوم

defined.



## فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث ..... Error! Bookmark not defined.

۴-۲- پیشنهادات ..... Error! Bookmark not defined.

## منابع

۱۱ ..... منابع

PharmD Thesis گرامان داروسازی دانشکده

## فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	جدول ۱-۲- مواد شیمیایی و مصرفی مورد استفاده
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	جدول ۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده
ERROR!	جدول ۳-۲- نام، مقدار و وزن مولکولی اجزای تشکیل دهنده بافر PBS
BOOKMARK NOT DEFINED.	

PharmD Thesis کرمان داروسازی

## فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

شکل ۱-۱- ساختار شیمیایی الازیک اسید.....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۱-۲- تصویر میکروپلیت ۹۶ خانه بعد از کشت سلول‌ها **ERROR! BOOKMARK NOT**

**DEFINED.**

PharmD Thesis گرامان دانشکده داروسازی

## فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۳-۱- تأثیر غلظت‌های مختلف کادمیوم بر حیات سلول‌های PC12 به مدت ۲۴ ساعت

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**.....

نمودار ۳-۲- تأثیر غلظت‌های مختلف الازیک اسید (۵ تا ۲۰ میکرومولار) بر حیات سلول‌های PC12

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**..... در حضور کادمیوم

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**..... MDA استاندارد ۳-۳- منحنی استاندارد

نمودار ۳-۴- مقایسه اثرات الازیک اسید بر میزان مالوندی‌آلدئید (MDA) تولید شده ناشی از

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**..... مسمومیت با کادمیوم

## فهرست کوتاه‌نوشته‌ها

6-OHDA	6-HydroxyDopamine
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
BAL	British Anti Dimercaptopropanol Lewisite
BBB	Blood-Brain Barrier
CAT	Catalase
DMSA	Dimercapto Succinic Acid
DMPS	2-3Dimercapto-1-Propanesulfonic Acid
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid

GSH	Glutathione
LPO	Lipid Peroxidation
MDA	Malondialdehyde
MG	Microglobin
NO	Nitric Oxide
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Superoxide Dismutase
TBA	Thiobarbituric Acid
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances

PharmD Thesis

دانشگاه داروسازی کرمان

## منابع

- [1] Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. **Toxicology** 2003;192(2-3):95-117.
- [2] Wright RO, Amarasingiwardena C, Woolf AD, Jim R, Bellinger DC. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. **Neurotoxicology** 2006; 27(2):210-6.
- [3] Lopez E, Arce C, Oset-Gasque M, Canadas S, Gonzalez M. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. **Free Radic Biol Med** 2006;40(6):940-51.
- [4] Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H, Sugita M. Parkinsonism after acute cadmium poisoning. **Clin Neurol Neurosurg** 1995; 99(4):263-5.
- [5] Chen L, Liu L, Huang S. Cadmium activates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway *via* induction of reactive oxygen species and inhibition of protein phosphatases 2A and 5. **Free Radic Biol Med** 2008;45(7):1035-44.
- [6] Figueiredo-Pereira ME, Yakushin S, Cohen G. Disruption of the intracellular sulfhydryl homeostasis by cadmium-induced oxidative stress leads to protein thiolation and ubiquitination in neuronal cells. **J Biol Chem** 1998; 273(21):12-9.
- [7] Ding Y, Zhang B, Zhou K, Chen M, Wang M, Jia Y, *et al.* Dietary ellagic acid improves oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis: role of Nrf2 activation. **Int J Cardiol** 2014;175(3):508-14.
- [8] El-Shitany NA, El-Bastawissy EA, El-desoky K. Ellagic acid protects against carrageenan-induced acute inflammation through inhibition of nuclear factor kappa B, inducible cyclooxygenase and proinflammatory cytokines and enhancement of interleukin-10 *via* an antioxidant mechanism. **Int Immu Pharmacol** 2014;19(2):290-9.
- [9] Hemmati A, Olapour S, Varzi HN, Khodayar M, Dianat M, Mohammadian B, *et al.* Ellagic acid protects against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in rat. **Hum Exp Toxicol** 2018; 37(4):412-9.
- [10] Keshtzar E, Khodayar M, Javadipour M, Ghaffari M, Bolduc D, Rezaei M. Ellagic acid protects against arsenic toxicity in isolated rat mitochondria possibly through the maintaining of complex II. **Hum Exp Toxicol** 2016;35(10):1060-72.

- [11] Farbood Y, Sarkaki A, Dolatshahi M, Mansouri SMT, Khodadadi A. Ellagic acid protects the brain against 6-hydroxydopamine induced neuroinflammation in a rat model of Parkinson's disease. **Basic Clin Neurosci** 2015;6(2):83.
- [12] Liu J, Liu Y, Klaassen CD. Nephrotoxicity of CdCl<sub>2</sub> in Cd metallothionein cultured rat kidney proximal tubules and LLC-PK1 cells. **Toxicol Appl Pharmacol** 1994; 128: 264–270.
- [13] Allan AK, Hawksworth GM, Woodhouse LR, Sutherland B, King JC, Beattie JH. Lymphocyte metallothionein mRNA responds to marginal zinc intake in human volunteers. **Br J Nutr** 200; 84:747–756.
- [14] Järup L. Hazards of heavy metal contamination. **Br Med Bull** 2003;68:167-82.
- [15] Satarug S, Vesey DA, Gobe GC. Current health risk assessment practice for dietary cadmium: Data from different countries. **Food Chem Toxicol** 2017;106:430-445.
- [16] Baba H, Tsuneyama K, Kumada T, Aoshima K, Imura, J. Histological analysis for osteomalacia and tubulopathy in itai-itai disease. **J Toxicol Sci** 2014;39: 91–96.
- [17] Afifi OK, Embaby AS. Histological study on the protective roles of ascorbic acid on cadmium induced cerebral cortical neurotoxicity in adult male albino rats. **J Microsc Ultrastruct** 2003;4: 36-4.
- [18] Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. **Gastroenterology** 1978; 74(1): 841-846.
- [19] Horiguchi H, Oguma E and Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats, **Toxicol Sci** 2011; 122(1):198–210.
- [20] Somashekaraiah BV, Padmaja K and Prasad ARK. Phytotoxicity of cadmium ions on germinating seedlings of mung bean (*Phaseolus vulgaris*): involvement of lipid peroxides in chlorophyll degradation. **Physiol Plant** 2001; 85: 85-89.
- [21] World Health Organization. Food-additives-contaminants. 2013. jecfa database/chemical.aspx? : Available at <http://apps.who.int/chemical.aspx?chemID=1376>, Accessed date: 27 August 2018.
- [22] Järup L, Berglund M, Elinder CG. Health effects of cadmium exposure a review of the literature and an estimate risk. **Scand J Work Environ Health** 1998; 1:1–51.

- [23] Olsson IM, Bensryd I, Lundh T.A Cadmium in blood and urine impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking association of renal effects . **Environ Health Perspect**. 2002; 110(12): 1185-1190.
- [24] Nordberg G, Fowler B, Nordberg M. Handbook of the **Toxicol Metal** 2014; 445-486.
- [25] Sarkar S, Yadav P, Bhatnagar D. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants. **J Trace Elem Med Biol** 1997; 11 (1): 8-13.
- [26] Jarup L, Rogenfelt A, and Elinder CG. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. **Scand J Work Environ Health** 1983; 9(4):327–331.
- [27] Zalups RK, Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. **Toxicol Appl Pharmacol** 2003; 186: 163-188.
- [28] Marchetti C. Role of calcium channels in heavy metal toxicity. **Int Sch Res Notices** 2013; 1-9.
- [29] Monsefi M, Alaei S, Moradshahi A, Rohani L. Cadmium induced maleinfertility in male mice. **Environ Toxicol** 2010; 25:94-102.
- [30] Barbee JY, Prince TS. Acute respiratory distress syndrome in awelder exposed to metal fumes. **South Med J** 1999; 92(5): 510-512.
- [31] Matović V, Buha A, Dukić-Ćosić D, Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and or cadmium in blood, liver and kidney. **Food Chem Toxicol** 2015; 78: 130–140.
- [32] Kjellstr T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium, **IARC Sci Publ** 1992; 22:301-310.
- [33] Ogawa T, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T and Nogawa K. Relationship between prevalence of patients with itai-itai disease, prevalence of abnormal urinary findings, and cadmium concentrations in rice of individual hamlets in the Jinzu River basin, Toyama prefecture of Japan, **Int J Environ Health Res** 2004; 14(4) pp:243–252.
- [34] Youness ER, Mohammed NA, and Morsy FA. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action. **Toxicol Mech Methods** 2012; 22(7) pp:560-567.
- [35] Riberg L, Piscator M, Nordberg G, Friberg L, Piscator M, Nordberg G. **The itai-itai disease**. Ohio: CRC press 1971:111-4.



- [36] Nogawa K, Kido T. Biological monitoring of cadmium exposure in itai-itai disease epidemiology. **Int Arch Occup Environ Health** 1993; 353-69.
- [37] Aoshima K. itai-itai disease: renal tubular osteomalacia induced by environmental exposure to cadmium historical review and perspectives. **J Soil Sci Plant Nutr** 2016; 62:319-26.
- [38] Perez-Campana C, Gomez-Vallejo V, Puigivila M. Assessment of lung inflammation after inhalation of ZnO nanoparticles using PET- [F-18] FDG. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2013; 12: 113.
- [39] Dumkova J, Vrlikova L, Vecera Z. Inhaled cadmium oxide nanoparticles: their *in vivo* fate and effect on target organs. **Int J Mol Sci** 2016; 17: 874.
- [40] Horiguchi H, Teranishi H, Niiya K. Hypoproduction of erythropoietin joint to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on itai-itai disease in Japan, **Arch Toxicol** 1994;68(10):pp. 632-636.
- [41] Horiguchi H, Oguma E and Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. **Toxicol Sci** 2011; 122(1):198-210.
- [42] Hanson ML, Holaskova I, Elliott M, Brundage M, R Schafer R, Barnett J *et al.* Prenatal cadmium exposure alters postnatal cell development and function. **Toxicol Appl Pharmacol** 2010; 261(2):196-203.
- [43] Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Michael D, Clarke L, Singh B, *et al.* Cadmium mimics the *in vivo* effects of estrogen in the uterus and mammary gland. **Nat Med** 2003; 9(8):1081-1084.
- [44] Cheng BY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception, **Pharmacol Rev** 2012; 64(1):16-64.
- [45] Monsefi M, Alaei S, Moradshahi A, Rohani L. Cadmium induced male infertility in male mice, **Environ Toxicol** 2009; 25:94-102.
- [46] Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso C, Mmadrigal-Bujaidar E, Martinez-Galaero E, Chamorro-Cevallos G. Protection against cadmium-induced teratogenicity *in vitro* by glycine. **Toxicol Vitro** 2008; 22(1): 75-79.
- [47] Ramezani M, Bahadoran H, Abasi S. The effect of cadmium on hippocampus development of rat embryos and L-carnitine protective role. **Qom Univ Med Sci J.** 2012; 6(3)469-350:9-13.

- [48] Ronco AM, Urrutia M, Montenegro M, Lanos MN. Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and foetal glucocorticoids. **Toxicol Lett** 2009; 188(3): 186-91.
- [49] Viaene MK, Masschelein R, Leeders J, De Groof M, Swerts LJVC, Roels HA. Neurobehavioral effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. **Occup Environ Med** 2000; 57:19-27.
- [50] Haider S, Anis L, Batool Z, Sajid I, Naqvi F, Khaliq S, Ahmed S. Short term cadmium administration dose dependently elicits immediate biochemical, neurochemical and neurobehavioral dysfunction in male rats. **Metab Brain Dis** 2015; 30(1):83-92.
- [51] Terçariol SG, Almeida AA, Godinho AF. Cadmium and exposure to stress increase aggressive behavior. **Environ Toxicol Pharmacol** 2011; 32: 40-5.
- [52] Gonçalves JF, Fiorenza AM, Spanevello RM, Mazzanti CM, Bochi GV, Antes FG, *et al.* N-acetylcysteine prevents memory deficits, the decrease in acetylcholinesterase activity and oxidative stress in rats exposed to cadmium. **Chem Biol Interact** 2010; 186:53-60.
- [53] Shagirtha K, Muthumani M, and Prabu SM. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats. **Eur Rev Med Pharmacol Sci** 2011;15(9): 1039-1050.
- [54] Gonçalves JF, Fernando T, da Costa NP, Farias GJ. Behavior and brain enzymatic changes after long-term intoxication with cadmium salt or contaminated potatoes. **Food Chem Toxicol** 2012; 50:3709-18.
- [55] Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. Oxidative mechanism in the toxicity of chromium and cadmium ions. **J Environ Pathol Toxicol Oncol** 2000; 19:201-13.
- [56] Michalke B, Halbach S, Nischwitz V. JME Spotlight: Metal Speciation Related to Neurotoxicity in Humans. **J Environ Monit** 2009; 11(5):937-8.
- [57] Mizze MR, De Vries HE. Blood-brain barrier regulation: environmental cues controlling the onset of barrier properties. **Tissue Barriers** 2013; 212-213.
- [58] Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. **Oxidative Med Cell Longev** 2013; 1-12.
- [59] Caudle WM, Guillot TS, Lazo CR, Miller GW. Industrial toxicants and Parkinson's disease. **Neurotoxicology** 2012; 33:178-188.

- [60] Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJ, Roels HA. Neurobehavioral effects of occupational exposure to cadmium: a crosssectional epidemiological study. **Occup Environ Med** 2000; 57:19-27.
- [61] Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E, Curhan GC. Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2011; 137(12):1183-1189.
- [62] Papp A, Oszlanczi G, Horváth E, Paulik E, Kozma G, Sápi A *et al.* Subacute intratracheal exposure of rats to cadmium oxide nanoparticles: electrophysiological and toxicological effects. **Toxicol Ind Health** 2012; 28: (10): 933-941.
- [63] Wang Q, Zhu J, Zhang K, Jiang C, Wang Y, Yuan Y *et al.* Induction of cytoprotective autophagy in PC12 cells by cadmium. **Biochem Biophys Res Commun** 2013; 438(1):186-92.
- [64] Rai NK, Ashok A, Rai A, Tripathi S, Nagar GK, Mitra K, Bandyopadhyay S. Exposure to As Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina. **Toxicol Appl Pharmacol** 2013; 273(2):242-58.
- [65] Gerspacher C, Scheuber U, Schiera G, Proia P, Gygax D, Di Liegro I. The effect of cadmium on brain cells in culture. **Int J Mol Med** 2009; 24(3):311-8.
- [66] Watenaux B, Rabinowitz T, Needer H, Auderix O. Effects of cadmium exposure on the physiology of cerebellar neurons. **Prog Neuro-Psychoph** 2009; 48: 18-24.
- [67] Aquino NB, Seigny MB, Sabangan J. The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: metalloestrogens or not. **J Environ Sci Health C** 2012; 30(3):189-224.
- [68] Julin B, Wolk A, Johansson J.E. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. **Br J Cancer** 2012; 107(5) 895-900.
- [69] Lauwerys RR, Bernard AM, Roels HA, Buchet JP. Cadmium: exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. **Clin Chem** 1994; 40:1391-1394.
- [70] Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. **Toxicol Lett** 2010; 198:49-55.
- [71] Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, Haswell-Elkins M, Reilly PE, Williams DJ, *et al.* A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. **Toxicol Lett** 2003; 137:65-83.

- [72] Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. **Nephron Physiol** 2005; 99:105-110.
- [73] Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, and Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. **Curr Med Chem** 2005; 12(23):2771-2794.
- [74] Borenfreund E, Puerner JA. Cytotoxicity of metals, metal-metal and metal-chelator combinations assayed *in vitro*. **Toxicology** 1986; 39(2):121-134.
- [75] Tandon SK, Prasad S. Effect of thiamine on the cadmium-chelating capacity of thiol compounds. **Hum Exp Toxicol** 2000; 19(9):523-528.
- [76] Sandoval-Acuna C, Ferreira J, Speisky H. Polyphenols and mitochondria: an update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions. **Arch Bio Chem Bio Phys** 2014; 559:75-90.
- [77] Umesalma S, Sudhandiran G. Ellagic acid prevents rat colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethyl hydrazine through inhibition of AKT-phosphoinositide-3 kinase pathway. **Eur J Pharmacol** 2011; 660(2-3):249-58.
- [78] Behl G, Sharma M, Dahiya S, Chhikara A, Chopra M. Synthesis, characterization, and evaluation of radical scavenging ability of ellagic acid-loaded nanogels. **J Nanomater** 2011;1-9.
- [79] Mazumder A, Neamati N, Sunder S, Schulz J, Pertz H, Eich E, Pommier Y. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. **J Med Chem** 1997; 40:3057-3063.
- [80] Ahmad S. Evaluation of antigenotoxic potential of ellagic acid against aflatoxin b1-induced genotoxicity. **Indian J Funda Appli Life Sci** 2012; 2:177-184.
- [81] Girish C, Raj V, Arya J, Balakrishnan S. Involvement of the GABAergic system in the anxiolytic-like effect of the flavonoid ellagic acid in mice. **Eur J Pharm** 2013; 710:49-58.
- [82] Kleppner SR, Tobin AJ. GABA signalling: therapeutic targets for epilepsy, Parkinson's disease and Huntington's disease. **Expert Opin Ther Targets** 2001; 5: 219.
- [83] Liu Y, Dai C, Gao R, Li J. Ascorbic acid protects against colistin sulfate induced neurotoxicity in PC12 cells. **Toxicol Mech Methods** 2013; 23(8):584-590.
- [84] Khojastehfar A, Panjehpour M, Aghaei M. Investigation of the effect of cytotoxic on cell MCF-7 breast cancer. **Isfahan Indus Univ** 2007; 32: 297.
- [85] Storz G, Imlay JA. Oxidative stress. **Curr Opin Microbiol** 1999;2:188-94.

- [86] Romero-Puertas MC, Corpas FJ, Rodriguez-Serrano M, Gomez M, del Río LA, Sandalio LM. Differential expression and regulation of antioxidant enzymes by cadmium in pea plants. **J Plant Physiol** 2007; 164(10):1346-57.
- [87] Alonso-Gonzalez C, Gonzalez A, Mazarrasa O, Guezmes A, Sanchez-Mateos S, Martinez-Campa C, *et al.* Melatonin prevents the estrogenic effects of sub-chronic administration of cadmium on mice mammary glands and uterus. **J Pineal Res** 2007; 42(4):403-10.
- [88] Milek M, Marcinčáková D, Csank T, Kšonžeková P, Falis M, Legáth J, *et al.* Real-time monitoring of cadmium toxicity in rabbit kidney cells. **Acta Vet Brno** 2015; 84:351-6.
- [89] Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. **Vet Med Int** 2011; 45:73-74.
- [90] Hassonna EA, Walter AC, Alsharif NZ, Stohs SJ. Modulation of TCDD Induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/67 mice by vitamin E succinate and ellagic acid. **Toxicology** 1997; 124:27-37.
- [91] Uzar E, Alp H, Cevik M. Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats. **Neurol Science**.2012; 33: 567-574.
- [92] Ou HC, Lee WJ, Lee SD, Huang CY, Chiu TH, Tsai KL, *et al.* Ellagic acid protects endothelial cells from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by modulating the PI3K/Akt/eNOS pathway. **Toxicol Appl Pharmacol** 2010;248:134-43.
- [93] Al-Kharusi N, Babiker H, Al-Salam S, Waly M, Nemmar A, Al-Lawati I, *et al.* Ellagic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: a dose-dependent study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci** 2013; 17(3):299-310.
- [94] Tanaka K, Ogawa N, Asanuma M. Molecular basis of 6-hydroxydopamine-induced caspase activations due to increased oxidative stress in the mouse striatum. **Neurosci Lett** 2006; 410:85-89.
- [95] Devipriya N, Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Effect of ellagic acid, a natural polyphenol, on alcohol-induced prooxidant and antioxidant imbalance: a drug dose dependent study. **Singapore Med J** 2007; 48:311-318.

PharmD Thesis درمان داروسازی دانشکده



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محسن عربی علی آباد دانشجوی داروسازی ورودی ۹۰ به شماره ۱۲۱۶  
تحت عنوان:

بررسی اثر اسید الازلیک بر سمیت عصبی ناشی از کادمیوم در سلول های PC12

استاد (اساتید) راهنما:

۱- دکتر آزاده امین زاده

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر سمیه کرمی مهاجری

۲- دکتر میترا مهربانی

در تاریخ ۹۹/۰۷/۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ..... ۱۹/۱۳  
(با حروف) ..... به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری  
رئیس اداره پایان نامه

محمد رضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری  
رئیس دانشکده

دکتر میترا مهربانی  
معاون پژوهشی دانشکده

